

THESIS

MUNICH

1968

**Untersuchungen zur Therapie
organischer arterieller Durchblutungs-
störungen mit einem
niedermolekularen Blutextrakt**

M. SCHURMANN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0179

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Untersuchungen zur Therapie organischer arterieller
Durchblutungsstörungen mit einem niedermolekularen
Blutextrakt

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

M. Schürmann
aus München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. Hess

Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 12. 1968

Meiner Mutter

I Einführung

- a) Einleitung (Seite 1)
- b) Einteilung der Angiopathien (Seite 1)
- c) Klinik (Seite 3)
- d) Physiologie und Pathophysiologie (Seite 4)
- e) Therapie (Seite 7)
- f) Pharmakologie des Actihaemyls (Seite 9)

II Eigene Untersuchungen

- a) Fragestellung (Seite 12)
- b) Methode der Untersuchung (Seite 12)

III Ergebnisse

- aa) Vorbemerkungen (Seite 14)
- bb) Häufigkeitsanalyse (Seite 15)
- cc) Deskriptive Statistik (Seite 15)
- dd) Analytische Statistik (Seite 16)

IV Diskussion (Seite 18)

V Zusammenfassung (Seite 20)

I a) Einleitung

In den letzten Jahren werden zunehmend häufiger generalisierte obliterierende Angiopathien diagnostiziert. Im gleichen Maße rückt dieses Krankheitsbild immer mehr in das Interesse der medizinischen Forschung. Über die Ätiologie und Pathogenese des Krankheitsbildes ist wenig bekannt, weshalb eine kausale Therapie bisher nicht möglich ist. Die obliterierenden Arteriopathien können sowohl entzündlicher als auch degenerativer Natur sein. In ihren Spätstadien lassen sich die Krankheitsbilder klinisch und anatomisch kaum unterscheiden und werden daher unter der nosologischen Einheit "Obliterierende Arteriopathien" zusammengefaßt (HESS¹⁾).

b) Einteilung der Angiopathien

Die degenerative Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems führt zu der "Endangiosis arteriosklerotica" (SCHIRREN). Das morphologische Substrat bilden im Endstadium sklerotische Plaques der Gefäßinnenwände, die zu fortschreitenden Stenosen bzw. Obliterationen der Gefäße führen. Auf die Entwicklung einer Endangiosis arteriosklerotica wirken die nachstehend aufgeführten Risikofaktoren u.a. begünstigend ein.

An erster Stelle sei der Nikotinabusus angeführt. Umfangreiche Statistiken haben gezeigt, daß 95-98% der an einer obliterierenden Arteriopathie erkrankten Patienten Raucher sind. In den übrigen Fällen besteht oft ein langjähriger, intensiver, passiver Rauchkontakt. Bezüglich der Wirkung des Nikotins glaubt man an eine schädigende Wirkung auf die Gefäßinnenwand bei entsprechender Disposition, möglicherweise in Form einer allergisch-hyperergischen Reaktion.

Als einen weiteren wesentlichen Risikofaktor nimmt man eine Störung des Fettstoffwechselgeschehens an. Dabei misst man der isolierten Hypercholesterinämie für die periphere Durchblutungsstörung keine allzu große Bedeutung zu (im Gegensatz zu dem Einfluß auf die Koronargefäßerkrankungen). Die Fettstoffwechsel-

störung kann im Rahmen eines Diabetes mellitus auftreten. Jedenfalls finden sich beim Diabetiker mehr Gefäßveränderungen als beim Nichtdiabetiker. Die diabetische Makroangiopathie zeigt nach Ansicht der meisten Autoren pathologisch-anatomisch keine für den Diabetes typischen Veränderungen (GELLER). Nach RANDERATH und DIETZEL enthalten die sklerotischen Plaques beim Diabetiker vermehrt saure hochpolymere Mucopolysaccharide und weniger Lipide. Ein Diabetes mellitus kann andererseits auch sekundär auf dem Boden einer primären Gefäßsklerose der Pankreasinseln entstehen. Dieses würde dann also eine weitere Verschlechterung der Fettstoffwechsellaage im Rahmen des Diabetes mellitus auslösen. Nach BONDY wird eine ausgeprägte Korrelation der beiden Krankheitsbilder Arteriosklerose und Diabetes mellitus gefunden: 50 % der Jugendlichen, bei denen länger als 15 Jahre ein Diabetes bekannt war, weisen eine Kalzinose der Beinarterien auf. Außerdem fanden sich bei vielen diabetischen Kindern Pulscurven mit Sklerose-Merkmalen.

Die diabetische Mikroangiopathie, die zu für den Diabetes typischen Veränderungen an den Kapillaren führt, soll hier, da sie nicht zu Claudicatio-Beschwerden führt, außer acht gelassen werden.

Als dritter Risikofaktor wäre noch die hämodynamische Hypothese der Arterioskleroseentstehung zu erwähnen. Für die periphere arterielle Durchblutungsstörung scheint jedoch die Hypertension keine allzu wesentliche Bedeutung zu haben. Man nimmt an, daß sie lediglich mit anderen Risikofaktoren zusammen eine kumulierende Wirkung hat (Symposion der 5. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie).

Als entzündliche Erkrankung der Gefäßwand, die zu Obliterationen führt, ist die Endangitis obliterans vor allem bei jüngeren Menschen von Bedeutung. Das Manifestationsalter liegt wesentlich niedriger

als für die Arteriosklerose. Das morphologische Substrat sind entzündliche Subintimaproliferationen und Thrombosen, von denen in erster Linie die kleineren Gefäße betroffen sind. Die Krankheit verläuft schubweise und häufig - in 20-30 % der Fälle - tritt als erstes Krankheitszeichen eine Phlebitis migrans auf. Über die Ursache ist ebenfalls wenig bekannt. Der Hauptrisikofaktor scheint ggf. wie bei den primär degenerativen Gefäßerkrankungen das Nikotin zu sein, außerdem soll eine Sensibilisierung durch chronische Infekte begünstigend wirken.

c) Klinik

Die klinische Symptomatologie bei allen Erkrankungen wird in erster Linie durch den sog. Hypoxämieschmerz bestimmt, der die Claudicatio-intermittens-Beschwerden verursacht und den Patienten schließlich zum Arzt führt. Die Beschwerden sind naturgemäß abhängig vom Stadium der Erkrankung sowie von der Lokalisation der Stenosen, wobei es Kombinationen bzw. fließende Übergänge gibt. Einige Einteilungen seien hier kurz skizziert.

Einteilung nach der Lokalisation:

1. Beckentyp: Fehlen der Pulse an den unteren Extremitäten einschließlich der Femoralis-Pulse. Strömungsgeräusche über der Bauchaorta und den Aa. iliaca. Die Schmerzen strahlen in die Regio lumbalis und ins Gesäß aus. Claudicatio-Beschwerden mit Schmerzen im Oberschenkel und in der Wade.
2. Oberschenkeltyp: Fehlen der Poplitea-Pulse und in den meisten Fällen auch der A. tibialis post. und der A. dorsalis pedis. Strömungsgeräusche im Verlauf der A. femoralis. Claudicatio-Beschwerden mit Wadenschmerzen.
3. Peripherer Lokalisationstyp (selten): Fehlen der A. tibialis post. und der A. dorsalis pedis. Keine Strömungsgeräusche. Vorwiegend jüngere Patienten (Endangitis obliterans). Claudicatio-Beschwerden im Fußgewölbe und in der Knöchelgegend.

Einteilung der Stadien der Erkrankung (nach FONTAINE)

1. Stadium: Kaum Beschwerden. Anamnestisch werden gelegentlich retrospektiv unklare Schmerzen angegeben, die von dem Patienten als "rheumatisch" angesehen wurden.
2. Stadium: Claudicatio-intermittens-Beschwerden als Leitsymptom, häufig verbunden mit Kältegefühl im Akralbereich, der als konkurrierendes Stromgebiet bei Muskelbelastung weniger durchblutet wird.
3. Stadium: Zusätzlich zu den Symptomen des 2. Stadiums Ruhe s c h m e r z , bedingt durch die nächtliche Blutdrucksenkung.
4. Stadium: Nekrosen oder Mumifizierung, häufig als Folge geringfügiger Verletzungen.

Das Leitsymptom der obliterierenden Arteriopathien ist der erwähnte Hypoxämieschmerz. Dieser entsteht nach ANSCHÜTZ durch die Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten, den sog. "Schmerzstoffen" (Histamin, Milchsäure, Brenztraubensäure) in dem mangel-durchbluteten Gewebe (möglicherweise liegt die Schmerzursache auch im Gefäß selbst). Zum besseren Verständnis seien kurz einige Vorbemerkungen über die physiologisch-biochemischen Verhältnisse angeführt.

d) Physiologie und Pathophysiologie

Die Muskelkontraktion beruht auf einer Schrumpfung kontraktile Elemente, deren Substrat das Actomyosin bzw. dessen Dissoziationsprodukte, das Aktin und das Myosin, sind. Die Energiequelle für diesen Prozeß bilden die sog. energiereichen Phosphate, die ATP und die ADP. Die zur Resynthese der ATP und ADP notwendige Energie liefert in erster Linie der aerobe Glykogenabbau über den Zitronensäurezyklus. Wenn jedoch die O_2 -Versorgung nicht ausreichend ist, sei es wegen zu großen O_2 -Verbrauchs (physiologische Arbeit) oder wegen pathologisch verminderter O_2 -Zufuhr, bleibt es bei dem anaeroben Glykogenabbau, der nur bis zur Brenztraubensäure erfolgt. Pro Mol Glukose beträgt der Energiegewinn im aeroben Abbau 360.000 cal bzw. 36 Mol ATP, im anaeroben 20.000 cal bzw. 2 Mol ATP. Das Verhältnis beträgt also 18:1 (REIN-SCHNEIDER, S.475).

Für die Regulierung der Sauerstoffzufuhr in das Erfolgsorgan sind verschiedene Faktoren ausschlaggebend. Von der Blutseite her bestimmen der Blutdruck sowie das Blut-pH bzw. der CO_2 -Druck, der zentral vasokonstriktorisch wirkt, und die Viskosität des Blutes das Ausmaß der peripheren Durchblutung (REIN-SCHNEIDER, S.131).

Im Erfolgsorgan selbst kommt es über lokal-chemische Reize, nämlich über die Anhäufung von Stoffwechselprodukten, zur Vasodilatation, einer sog. metabolischen Hyperämie. Die verstärkte lokale Blutzufuhr läßt sich dadurch erklären, daß die lokalen Reize im Gefäß selbst herzwärts weitergeleitet werden (REICHEL, S.2082). Jedenfalls zeigen Versuche, daß es nicht nur zur Dilatation der vorgeschalteten Arteriolen, sondern auch der A. femoralis kommt, die ausbleibt, wenn die Arterie zwischen Muskel und Meßstelle gequetscht wird (REIN-SCHNEIDER, S.126).

Eine weitere lokale Regulierung der Blutzufuhr erfolgt durch die Autonomie der Gefäßmuskulatur. Deren Grundlage ist eine Grundspannung der Gefäßmuskulatur, die sich auch am ausgeschnittenen Objekt ohne jede nervale Verbindung nachweisen läßt. Dieser Tonus verändert sich im Sinne einer lokalen Vasokonstriktion bei steigendem Druck bzw. Vasodilatation bei Druckabfall.

Außer den genannten Faktoren greift eine zentrale nervale Reizung der Gefäßmuskulatur regulierend ein. Diese Regulierung erfolgt entweder über afferente Impulse, von Rezeptoren der Peripherie (Thermo-, Schmerz-, Chemo- und Blutdruckrezeptoren) ausgehend über zentrale Umschaltstellen, wobei die Rezeptoren die Funktion eines "Fühlers" in einem Regelkreis übernehmen, - oder über Impulse, die spontan im ZNS entstehen. Die führende Rolle kommt der Formatio reticularis zu, wo die afferenten Impulse aus der Peripherie zu dem für die Grundspannung bestimmenden Erregungsmuster verarbeitet werden. Von den efferenten Fasern haben sympathische (adrenerge) im wesentlichen eine vasokonstriktorische Wirkung, parasympathische (cholinerge) eine vasodilatatorische. Bei Erhöhung des Stoffwechsels in einem Organ erhöht sich die Schwelle für den gefäßverengenden Sympathikusreiz und es kommt zu einer Blutvolumen-Verschiebung in die tätigen Organe, zu der sog. kollateralen Vasokonstriktion (REIN-SCHNEIDER, S.128 ff.).

Zu erwähnen ist noch die lokal-nervöse Regulation durch Anhäufung von Bradykinin, die zu einer Erregung der parasympathischen Fasern und damit zur Vasodilatation führt.

Zu Beginn einer Erkrankung mit reduzierter O_2 -Zufuhr stehen dem Organismus verschiedene Kompensationsmöglichkeiten zur Verfügung, die sich teilweise aus den oben erwähnten physiologischen Regulationsmöglichkeiten ergeben:

Die Blutdruckverminderung hinter einer Gefäßobliteration führt zur Vasodilatation und damit besseren Sauerstoffversorgung. Daneben wurde durch die Bestimmung des Laktats (Endprodukt des anaeroben Abbaus) und des Pyruvats (Endprodukt des aeroben Abbaus) im Femoralarterien- und im -venenblut die Umstellung des Stoffwechsels auf die Glykolyse nachgewiesen, d.h. der Laktat-Pyruvat-Quotient vergrößert sich (HILD). Dabei ist nach HILD eine metabolisch noch kompensierte Form von einer mit Schmerzen einhergehenden dekompenzierten zu unterscheiden. Von größerer Bedeutung ist die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes. Er entsteht auf dem Boden charakteristischer hämodynamischer Veränderungen: Der Verschluß einer größeren Arterie führt zu starker Blutdruckerniedrigung hinter dem Verschluß. Dadurch wird das Druckgefälle von der proximal abzweigenden Arterie zu der distal der Stenose abgehenden Arterie wesentlich höher, d.h. die Fließgeschwindigkeit nimmt erheblich zu, wobei es zur Stromumkehr in der distal von der Stenose abgehenden Arterie kommt. Unter dem Reiz der erhöhten Stromstärke öffnen sich oberhalb und unterhalb des Strombahnhindernisses präformierte Arterienäste und Anastomosen, die dann den Kollateralkreislauf bilden.

Die Kollateralenbildung kann im Falle traumatisch ausgelöster Stenosen (Durchschuß etc.) bei jüngeren Patienten zu einer voll suffizienten Blutversorgung führen. Bei den meisten Patienten reicht die Kollateralenbildung gewöhnlich nicht aus.

Eine weitere kompensatorische Maßnahme des Organismus ist die verstärkte O_2 -Utilisation bei vermindertem und verlangsamtem Blutstrom (REIN-SCHNEIDER, S.41, 160).

Nach ANSCHÜTZ sinkt der O_2 -Gehalt (angegeben in Sättigungsprozenten) in den Kapillaren der Skelettmuskulatur beim Gesunden von 100 % (= 21 Vol.% O_2) auf ca. 50 % (= ca. 12 Vol.% O_2) ab. Das bedeutet, daß die AV-Differenz, in Vol.% ausgedrückt, ca. 9 % beträgt (nach REIN-SCHNEIDER, S.160, beträgt sie unter physiologischen Bedingungen im Skelettmuskel nur 5 %, im Herzmuskel 11 %). ANSCHÜTZ fand, daß beim Durchblutungsgestörten der O_2 -Gehalt von 100 % (21 Vol.%) auf 15 % (3,15 Vol.%) absinkt, d.h., daß sich die O_2 -AV-Differenz von ca. 9 % auf ca. 17,85 Vol.% erhöht. Nach ANSCHÜTZ ist durch die verstärkte O_2 -Utilisation eine Kompensation bis zur Reduzierung des Stromvolumens auf ca. 1/3 möglich (ANSCHÜTZ).

e) Therapie

Reichen diese kompensatorischen Maßnahmen des Organismus nicht mehr aus, kommt es zu den erwähnten Krankheitssymptomen. Die Therapie bleibt meist auf prophylaktische und symptomatische Maßnahmen begrenzt. Eine chirurgische Behandlung bietet sich an bei Verschlüssen großer Gefäße mit möglichst intaktem distalen Gefäßabschnitt. Man strebt dabei eine Wiederherstellung der Strombahn durch Desobliteration, Anlegen eines By-Pass oder Ersatz des erkrankten Gefäßabschnittes durch ein Venen- oder Kunststofftransplantat an. Vorwiegend bei distalen Verschlüssen kann eine lumbale Sympathektomie vorgenommen werden, deren Erfolg jedoch noch umstritten ist. Während nach LOOSE (Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie v.2.u.3.11.1967) eine Erfolgsquote von 70 % zu verzeichnen ist - allerdings die zervikalen und thorakalen Sympathektomien bei Verschlüssen der oberen Extremität ausgeschlossen - äußern sich andere Autoren zurückhaltender. Nach HESS²⁾ und MAY (Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie v. 2.u.3.11.1967) wird lediglich die Hautdurchblutung gefördert und erst sekundär erfolgt - evtl. über ein verstärktes Gehtraining, das wegen der Schmerzerleichterung möglich ist - eine stärkere Muskeldurchblutung über die Kollateralenbildung.

Im Rahmen der möglichen konservativen Maßnahmen sollten an erster Stelle die Risikofaktoren Nikotin, Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus u.a.m. ausgeschaltet werden. Dabei verlangen die meisten Autoren absolute Nikotinabstinenz. Bei einer Fettstoffwechselstörung sind zunächst diätetische Maßnahmen im Sinne eines weitgehenden Ersatzes der gesättigten Fettsäuren durch hochungesättigte angezeigt. Bei vorwiegender Hypertriglyzeridämie hat sich u.a. Äthyl-Chlorphenoxyisobutyrate (Regelan[®]) bewährt. Dabei ist zu beachten, daß sich unter gleichzeitiger Antikoagulantien-Therapie der Marcumar-Bedarf um etwa 30 % verringert (SCHLIERF). Die Hypercholesterinämie wird am wirksamsten durch Nikotinsäurederivate beeinflusst (Ronicol[®]). Für die periphere Durchblutungsstörung ist diese Behandlung weniger wichtig. Liegt ein Diabetes mellitus vor, ist eine gute Stoffwechsel-Einstellung auch hinsichtlich der Arteriopathie wichtig.

Recht gute Erfahrungen hat man auch mit der Dauer-Antikoagulantien-therapie gemacht. Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß weitere Thrombosierungen an erkrankten Intimastellen verhindert werden. Nach Untersuchungen von HESS³⁾ (GOOSSENS, WALCHER und STUMPF) an 214 behandelten Patienten und einer entsprechend großen unbehandelten Kontrollgruppe waren Amputationen und Herzinfarkte bei den unbehandelten Patienten dreimal häufiger. Neben diesen prophylaktischen Maßnahmen ist die physikalische Therapie (Gehtraining, Rollübungen), die Reize zur Ausbildung der Kollateralgefäße setzen soll, von größerer Bedeutung. Beim Gehtraining soll der Patient möglichst oft die schmerzfreie Gehstrecke in zügigem Tempo zurücklegen. Bei den Rollübungen muß der Patient mit steil erhobenen Beinen rotierende Bewegungen im Sprunggelenk ausführen und dann, bevor der Hypoxämieschmerz eintritt, die Beine bis zum Einsetzen der reaktiven Hyperämie hängen lassen. Bei der synkardialen Massage nach FUCHS wird die periphere Pulswelle durch Anlegen einer Manschette an der erkrankten Extremität unterstützt. Der Erfolg ist unterschiedlich. SCHOOP konnte keine Zunahme der Muskeldurchblutung feststellen.

Als medikamentöse Therapie bietet sich die Verabreichung von vasodilatierenden Pharmaka an. Dabei steht die Gruppe der vorwiegend zentral wirkenden Mittel (Sympathikolytika, Parasympathikomimetika, Äthanol, Hydralazin) den direkt muskulär wirkenden (Papaverin, ATP-ADP-Präparate, Nikotinsäure, Kallikrein) gegenüber. Die perorale oder intravenöse Applikation führt naturgemäß zur Dilatation auch der gesunden Gefäße und zu einer Blutdrucksenkung, wodurch es eher zu einer weiteren Verschlechterung der Blutversorgung im erkrankten Gebiet kommt.

Eine weitere therapeutische Möglichkeit bietet sich an durch Stoffe, die besonders bei intraarterieller Verabreichung an der nutritiven Endstrombahn angreifen im Sinne einer Förderung der Substrat- und Sauerstoffutilisation, die zu einer Verbesserung der Stoffwechsellaage in der mangel durchbluteten Extremität führen könnten.

In letzter Zeit hat ein eiweißfreier Blutextrakt (Actihaemyl[®] +) aus dem Blut junger Kälber mit hoher RES-Aktivität klinisch und pharmakologisch an Interesse gewonnen, nachdem die experimentellen Grundlagen für eine derartige Therapie ermittelt wurden.

f) Pharmakologie des Actihaemyl

Actihaemyl ist ein eiweißfreier, auf Förderung der Zellatmung standardisierter Extrakt aus dem Blut junger Kälber. Die klare wäßrige hypertone Lösung hat ein Trockengewicht von 40 mg/ml und einen pH-Wert von 7,1. Etwa 75 % der Trockensubstanz bestehen aus anorganischen, 25 % aus organischen Bestandteilen, deren Molekulargewicht 3000 nicht überschreitet.

+) im Ausland: Solcoseryl

Actihaemyl zeichnet sich durch eine Förderung des oxydativen Stoffwechsels aus, was experimentell an Leberhomogenaten und Mitochondrien von Ratten und Meerschweinchen (JAEGER u.Mitarb.), aber auch am pflanzlichen Gewebe (PICHOTKA u.Mitarb.) festgestellt werden konnte. Die Förderung der Sauerstoffaufnahme von Leberhomogenaten wird zur Standardisierung des Extraktes benutzt (MITTENZWEI).

In jüngster Zeit konnte am epididymalen Fettgewebe der Ratte im Actihaemyl ein Faktor mit insulinähnlicher Wirkung (ILA) nachgewiesen werden. Anhand der Messung von Glukoseaufnahme, Glukoseoxydation, Triglyzeridsynthese und Hemmung der adrenalinduzierten Lipolyse konnte gezeigt werden, daß die ILA unter Actihaemyl etwa 625 - 750 μ E/ml beträgt (PARADE u.Mitarb.). Die insulinähnliche Aktivität läßt sich mit Insulinantiserum nicht unterdrücken. Diese Befunde konnten auch am Hemidiaphragma der Ratte in vitro und am eviszerierten nephrektomierten Kaninchen (MOHNIKE u.Mitarb.) sowie am intakten Ganztier (MEHNERT u.Mitarb.) bestätigt werden.

Künstlich durchströmte Organe (Niere und Muskel von Ratten) erhöhen nach Zusatz von Actihaemyl zur Perfusionslösung bei gleichbleibendem Perfusionsdruck die Sauerstoffaufnahme um 15 - 30 % (REICHEL u.Mitarb.). Die ATP-Synthese aus ADP in Mitochondrien erhöht sich unter Actihaemyl parallel zur Sauerstoffaufnahme (SCHÄFER u.LAMPRECHT). Bei hypoxischen Bedingungen wird die Sauerstoffutilisation verbessert, wie sich an Knochenmarkskulturen (von ALBERT) oder auch am EKG des Hundes (HOFFMEISTER u.Mitarb.) zeigen läßt.

Durch Actihaemyl wird auch die Höhenfestigkeit der Ratte gesteigert. Es kommt zu vermehrtem Glukose- und Phosphatübergang aus dem Blut ins Gehirn. Der Natriumtransport bleibt unbeeinflußt (QUADBECK).

STERN u.Mitarb. zeigten im pharmakologischen Versuch, daß Actihaemyl die durch Ergotamin und Adrenalin bewirkte Rattenschwanznekrose verhindert. Da eine spasmolytische Wirkung des Präparates nicht nachgewiesen werden konnte, wird dieser Schutzeffekt einer Steigerung der Gewebsatmung zugeschrieben.

REICHEL kommt nach Überprüfung aller experimentellen Ergebnisse mit Actihaemyl zu dem Schluß, daß dieser Blutextrakt offenbar Stoffe enthält, die den aeroben Energiestoffwechsel aktivieren, die Energiereserven verbessern und damit Prozesse mit hohem Energiebedarf begünstigen sowie die Toleranz gegenüber verschiedenen Noxen und Sauerstoffmangel erhöhen. Nach anderen Untersuchungen über die ILA-Wirkung stellt sich dieser Effekt des Actihaemyl als Besserung der Glukoseverwertung in der Muskelzelle im Sinne einer Sicherung des Glykogenbestandes und einer Intensivierung des oxydativen Glukoseabbaus dar (MOHNIKE u. Mitarb.). Die Förderung der Zellatmung und die erhöhte Utilisation von Substraten, wie Glukose, führen letzten Endes zu einem anabolen Effekt, der sich z.B. in Wundheilungsversuchen offenbart. Actihaemyl bewirkt eine Beschleunigung der Wundheilung und eine Förderung der Granulationsgewebsbildung, wie an Schweinen (WICKINGEN) und Meerschweinchen (BROGHAMMER, GABKA) getestet werden konnte.

In der k l i n i s c h e n A n w e n d u n g zeigt Actihaemyl gute therapeutische Ergebnisse bei sklerotischen und diabetischen Angiopathien (MEYTHALER). LUCZAK konnte die Dauer des Krankenhaus-aufenthaltes von Patienten mit trophischen Störungen infolge arterieller Verschußkrankheiten durch Actihaemyl-Infusionen im Durchschnitt um die Hälfte verkürzen. In Fällen von schwerer Angiopathie hat sich besonders die intraarterielle Applikation bewährt (KAPPERT, SCHIRREN, SCHNELLEN, REICHEL u. WEINBERGER).

II Eigene Untersuchungen

a) Fragestellung

Aus der eingangs zitierten Literatur und den grundlegenden experimentellen wie klinischen Erfahrungen zu dem Präparat Actihaemyl erschien es interessant zu prüfen, ob sich unter den Versuchsbedingungen eines d o p p e l t e n B l i n d v e r s u c h e s die therapeutische Wirkung des Actihaemyl auch auf die Gehstrecke von Patienten mit Claudicatio intermittens nachweislich, ja evtl. signifikant, auswirkt.

b) Methode der Untersuchung

Behandelt wurden 28 Patienten, bei denen klinisch eine obliterierende Arteriopathie im Stadium II bestand.

Die diagnostische Sicherung erfolgte in allen Fällen durch sorgfältige Auskultation und Palpation der Gefäße, durch ein mechanisches Oszillogramm und in 19 von 28 Fällen durch eine Angiographie. Bei 9 Patienten wurde eine aortographische Sicherung nicht vorgenommen, da diese Kranken einen solchen Eingriff bzw. ggf. daraus folgende gefäßchirurgische Maßnahmen ablehnten.

Eine vergleichende Betrachtung aller Befunde der Placebo- und Drogengruppe zeigt eine fast völlige Gleichartigkeit beider Untersuchungsgruppen in ihrem Ausgangswert (Tab.1).

Bei allen Patienten lag mindestens eine obliterierende Angiopathie des Oberschenkeltyps vor, bei mehreren fanden sich außerdem Stenosen im Beckenbereich. Gut zu palpierende Femoralarterien waren die Voraussetzung zur Behandlung.

Bei der Auswahl der Patienten war zu berücksichtigen, daß keine ernsthaften kardialen, arthrotischen oder allgemeinsklerotischen Veränderungen vorlagen, die entweder eine Gehbelastung ausschließen oder zu falschen Angaben über die schmerzfreie Gehstrecke im bezug auf die obliterierende Angiopathie führen würden.

Der Versuch war als kontrolliertes Experiment (Placebo- und Drogen-
gruppe) doppelblind angelegt. Die Randomisierung der Stichproben wurde dadurch erreicht, daß die infrage kommenden Patienten so wie sie in die Gefäßambulanz der Poliklinik kamen, alternierend einer der beiden Gruppen zugeteilt wurden. Die schmerzfreie Gehstrecke, mit deren Hilfe der Erfolg der Behandlung beurteilt werden sollte, wurde in jeweils mehreren Gehversuchen vor und während der Behandlung sowie bei deren Abschluß gemessen. Dabei wurde die Zeit bestimmt, die der Patient mit 120 Schritten pro Minute bei gleichbleibender Schrittlänge gehen konnte, bis die ersten Schmerzen in der Wadenmuskulatur auftraten.

Die Behandlungsdauer erstreckte sich über 18 Tage, in deren Verlauf 14 Injektionen mit je 20 ml Droge bzw. Placebo in die betroffene A.femoralis vorgenommen wurden (Injektionsdauer ca. 1 Min.). An drei Tagen in der Woche wurde nach der Injektion die schmerzfreie Gehstrecke bestimmt, das erste Mal unmittelbar nach Injektion, ein zweites Mal nach völligem Abklingen der Injektionsbeschwerden.

III Ergebnisse

aa) Gehzeiten

Die Tabellen Nr. 2 und 2b zeigen die bei allen 28 Patienten gemessenen Befunde fakultativ an zwei Patienten (Patient 7 D und 11 D). Wir haben der besseren Übersicht wegen durch Mittelwertbildung über mehrere Tage eine kleinere und übersichtliche Datentabelle (Tab. Nr. 3a, 3b) zusammengestellt. Dabei wurde der Behandlungszeitraum in fünf Perioden eingeteilt:

In einer Periode vor Behandlung (mittlerer Ausgangswert) und vier Perioden während der Behandlung, deren letzte Periode die Werte bei Abschluß der Behandlung einschließt. Die Bewertung der Gehzeiten, die kurz vor und nach der ersten Injektion vorgenommen wurde, wurde fallen gelassen, da bei manchen Patienten entweder die kurz vor - oder nach der 1. Injektion ermittelten Werte am Tage 0 fehlten (missing dates). Die Hinzurechnung der Werte vor der ersten Injektion zur Vorperiode sowie die Hinzurechnung der Werte nach der ersten Injektion zur 1. Nachperiode wäre immerhin möglich gewesen.

Eine solche Werteverteilung vom Tag 0 wurde unterlassen, obwohl sich aus den Mittelwerten aller Probanden (vgl. Tab. 3a und 3b) ein deutlicher Trend zu einer verbesserten Gehstrecke der Drogengruppe bereits nach der 1. Injektion zeigte. Eine gewisse Streßbelastung und Emotion bei der ersten i.a. Injektion könnte ja die Werte beeinflusst haben.

Die Meßzeiten der Vorperiode ergeben den Mittelwert (arithmetisches Mittel) aller Messungen - meist 6 - vor Beginn der Behandlung. Die Meßzeiten der 4 Nachperioden zeigen den Mittelwert sämtlicher Messungen eines 5-Tage-Zeitraumes. In Tabelle 3a sind die Werte der Placebo-Gruppe, in Tab. 3b die der Drogengruppe niedergelegt. Die Patienten sind in der gleichen Reihenfolge aufgeführt, wie sie in die Ambulanz kamen bzw. in der sie behandelt wurden.

bb) Häufigkeitsanalyse

Zunächst wurde die Verteilung der Daten analysiert. Bild 1 zeigt die 28 Ausgangswerte im Wahrscheinlichkeitsnetz⁺). Die Häufigkeiten sind als Summenprozente in der Ordinate aufgetragen, jeweils über der betreffenden Gehzeit in der Abszisse. Der charakteristische gerade Verlauf der Punkte ergab sich erst, nachdem ein logarithmischer Abszissenmaßstab gewählt worden war. Bei späteren Tests kann also berücksichtigt werden, daß Gehzeiten durch eine logarithmische Transformation ($X_{\text{neu}} = 10 \lg(X)$) in ein normal verteiltes Kollektiv übergeführt werden können. Ganz deutlich zeigt sich außerdem, daß das Datenmaterial sehr inhomogen ist: Es handelt sich um ein Mischkollektiv, das - wie im Wahrscheinlichkeitsnetz gut zu sehen ist - aus drei Teilkollektiven besteht. Ein Teilkollektiv hat die Ausgangswerte etwa zwischen 15 und 40 Sekunden, ein anderes Werte zwischen 50 und 100 Sekunden, ein drittes Werte über 100 Sekunden. Eine Interpretation bezüglich der Zugehörigkeit zu den einzelnen Teilkollektiven ist wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht möglich.

cc) Deskriptive Statistik

Bild 2 zeigt sämtliche Mittelwerte der Vorperiode sowie die Werte der 3 Behandlungszeiträume (erste, zweite und dritte Nachperiode) getrennt für die beiden Versuchsgruppen im Wahrscheinlichkeitsnetz (Placebo- und Drogengruppe, - im Bild mit 0 und x bezeichnet).
[Anmerkung: Bei der fehlenden Angabe des Patienten 9 der Placebo-Gruppe (Tabelle 3a) wurde der Meßwert unmittelbar vor der 1. Injektion zugrunde gelegt.]

⁺) Koordinaten-Papier, dessen Ordinate nach dem Gauß'schen Integral geteilt ist, so daß die Summenprozent-Kurve als Gerade erscheint. Summenprozente errechnet man aus der kumulierten Häufigkeitsverteilung. Bei kleinen Häufigkeiten empfiehlt sich die Benützung der im ASQ-Formblatt für stat. Auswertung vorliegenden Prozentwerte (Bestellnr. AWF 173, Ausschuß f. wirtschaftl. Förderung, 1 Berlin 33). Hierbei werden die Ausgangswerte in eine Rangreihe gebracht und die aufsteigenden Werte jeweils als Abszissenwerte dem tabellierten Prozentwert als Ordinate gegenübergestellt.

Man sieht sehr gut, daß sich in der Vorperiode die beiden Gruppen nicht unterschieden, wenn man vom untersten Teilkollektiv absieht. In den folgenden Zeiträumen machen beide Gruppen Fortschritte, die Drogengruppe allerdings in merklich größerem Ausmaß. Der Haupteffekt manifestiert sich in der ersten Periode, also in den ersten fünf Tagen. Eine Auswertung der vierten Nachperiode unterblieb, da die Messungen in diesem Zeitraum aus äußeren Gründen weniger häufig möglich waren. Aus Tabelle 3a erkennt man, daß bei einzelnen Patienten keine Meßwerte vorlagen, so daß das Ergebnis einer Auswertung nicht ausreichend gesichert war.

dd) Analytische Statistik

Analytisch gesehen interessiert die Frage, ob die beobachteten Gehzeiten-Unterschiede der beiden Gruppen nur zufallsbedingt sind, oder ob sie auf die unterschiedliche Behandlung zurückzuführen sind. Diese Frage konnte durch einen Zufallshäufigkeitstest (auch Signifikanztest genannt) entschieden werden. Da die Daten, wie in der Häufigkeitsanalyse gezeigt werden konnte, logarithmisch normal verteilt sind und da zudem Ausreißerwerte vorkommen (Pat.Nr. D 8), konnte ein parametrischer Test, wie z.B. der t-Test oder die Varianz-Analyse, nicht angewendet werden. Wegen der starken Inhomogenität (Mischkollektiv) ist aber auch im Grunde ein nicht parametrischer Test unangebracht (LIENERT). Ein Zufallshäufigkeitstest sollte deshalb nur an einem in sich homogenen Teilkollektiv durchgeführt werden. Dazu wurde das stark besetzte mittlere Kollektiv ausgewählt und der Unterschied der Mittelwerte geprüft. Zunächst stellten wir die sog. "Nullhypothese" auf. Die "Nullhypothese" formalisiert die Behauptung, daß kein Unterschied zwischen den Mittelwerten einer Drogen- und einer Placebogruppe besteht.

Dieser Sachverhalt kann formelmäßig erfaßt werden:

$$M_D - M_P = 0 \quad (M = \text{Mittelwert, } D = \text{Droge, } P = \text{Placebo}).$$

Falls diese "Nullhypothese" aufgrund der Versuchsdaten verworfen werden muß, wird die sog. "Alternativ-Hypothese" akzeptiert, die in diesem Falle lautet, daß der Mittelwert der Drogengruppe höher liegt als der Mittelwert der Placebogruppe: $M_D > M_P$.

Der Unterschied zwischen den mittleren Teilkollektiven der beiden Versuchsgruppen konnte für keinen der drei Behandlungszeiträume als signifikant erwiesen werden ($Pr > 0,06$; x-Test, VAN DER WAERDEN); der Unterschied hätte also danach als zufällig zu gelten, was bei der kleinen Anzahl der Fälle nicht weiter überrascht.

Es wurde deshalb noch einmal die gesamte Stichprobe untersucht, wobei aber rechnerisch eine größere Homogenität der Werte herbeigeführt werden sollte. Dabei wurde jeder Wert der Behandlungsperiode auf seinen Ausgangswert bezogen. Dieses Vorgehen ist angezeigt, wenn präzisere Verfahren, wie Regressionsanalyse oder stratifizierte Varianz-Analyse wegen der Datenlage nicht möglich sind (WINER).

Wegen der logarithmischen Verteilung der Daten empfahl sich hierfür die Quotientenbildung ($\frac{\text{Versuchswert}}{\text{Ausgangswert}}$). Tabelle 4 enthält die Quotienten-Matrix, außerdem enthält sie den Quotienten-Median⁽¹⁾.

Der mit dem Quotienten durchgeführte x-Test (LIENERT) (einseitige Prüfung) zeigte für die erste Nachperiode, daß der Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf dem 2,5 %-Niveau abgesichert ist. Für die letzten beiden Perioden ergeben sich ebenfalls gesicherte Unterschiede auf dem 1 %-Niveau ($Pr < 0,01$).

(1) Anmerkung: Der Median-Wert ist definiert als mittelster Wert der hier vorliegenden 14 Daten

IV Diskussion

Das mit allen Patienten vom Untersucher selbst vorgenommene Gehtraining, zu dessen selbständiger Durchführung die Patienten außerdem angehalten wurden, führte zu einer Besserung, d.h. Verlängerung der Gehstrecke in beiden Gruppen. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß eine über den Trainingseffekt hinausgehende Verlängerung der schmerzfrei zurückgelegten Gehstrecke durch Verabreichung von Actihaemyl erreicht wurde. Der mittlere Zuwachs, ausgedrückt durch den Quotienten-Median, lag in der ersten Periode für die Placebo-Gruppe bei 1,27, für die Drogen-Gruppe bei 1,39, in der zweiten Periode bei 1,39 bzw. 1,52 und bei der dritten Periode bei 1,57 bzw. 1,64. Dieser Effekt konnte durch einen Zufallhäufigkeitstest auf dem 2,5 %-Niveau für die erste Periode und auf dem 1 %-Niveau für die beiden letzten Perioden abgesichert werden.

Wie die Daten zeigen, ist der Haupteffekt bezüglich der Verlängerung der Gehzeit auf das Gehtraining (möglicherweise außerdem auch auf die Injektion, unabhängig davon, ob Droge oder Placebo) zurückzuführen. Dieser Befund läßt weitere Untersuchungen sinnvoll erscheinen, durch die geklärt werden müßte, ob bei Patienten, für die durch vorhergehende Behandlung mittels Gehtraining bereits eine maximale Kollateralenbildung erreicht wurde, durch anschließende Actihaemyl-Therapie eine weitere Verbesserung der Gehstrecke zu erzielen ist.

Die Wirkung von Actihaemyl läßt sich mit der eingangs erwähnten Verbesserung der Sauerstoff-Utilisation erklären. Andererseits kann man den Effekt auch auf eine Erhöhung des Glukose-Transports in die Zelle zurückführen, wie aus den erwähnten Arbeiten über die insulinähnliche Wirkung des Actihaemyl hervorgeht. Diese Möglichkeit gewinnt an Wahrscheinlichkeit bei Berücksichtigung neuerer Untersuchungen zur Kreislaufwirkung des Insulins (TEUSEN u.Mitarb., ALEXANDER u.Mitarb.), wobei gezeigt werden konnte, daß die

Verabfolgung von Insulin und Glukose zu einer Mehrdurchblutung der Wadenmuskulatur und Haut im Unterschenkelbereich führt. So könnte Actihaemyl zu einer Verbesserung der nutritiven Durchblutung führen. Die Frage, welcher der beiden hypothetischen Wirkungsmechanismen des Actihaemyl für den beobachteten Effekt auf die Gehstrecke verantwortlich gemacht werden kann, bleibt hierbei offen.

Wie bereits erwähnt, stellte sich bei der Durchführung des Versuches heraus, daß sich die Versuchspersonen in drei unterschiedliche Teilkollektive gliedern lassen. Bei späteren Versuchen sollte man gerade die Inhomogenität des Gesamtkollektivs in den Versuchsplan einbeziehen. Bei umfangreicheren Stichproben könnte man auch mit Hilfe der Korrelationsstatistik möglicherweise zu interessanten Aussagen gelangen. Die Stichprobe unserer Versuchsreihe ($n = 28$) war zu klein, um die Frage einer differentiellen Wirkung auf die verschiedenen Teilkollektive zu untersuchen. Von Vorteil wäre zudem die Erfassung und korrelationsstatistische Verarbeitung von weiteren Variablen, wie Alter, Diabetes, Hypertonus, Hypercholesterinämie sowie Lokalisation der Verschlüsse.

V Zusammenfassung

Die Arbeit sollte einen Beitrag leisten zu der Frage, ob die intraarterielle Verabreichung von Actihaemyl zu einer Verbesserung der Stoffwechsellaage in der mangelndurchbluteten Muskulatur bei Claudicatio-intermittens-Beschwerden führt. Grundlage der Untersuchungsergebnisse war die Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke vor, während und bei Abschluß der Behandlung. Es erfolgte die Gegenüberstellung einer behandelten mit einer unbehandelten Gruppe, wobei die Durchführung in Form eines doppelten Blindversuches erfolgte. Mit allen Patienten wurde als Basistherapie ein verstärktes Gehtraining durchgeführt, auf das der Erfolg, d.h. die Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke, auch bei der mit einem Placebo behandelten Gruppe, zurückgeführt wird. Für die mit Actihaemyl behandelte Personen-Gruppe konnte eine über den Trainingseffekt hinausgehende statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen werden. Die Verbesserung wird auf die beiden hypothetischen Wirkungsmechanismen des Actihaemyl - die verstärkte O_2 -Utilisation einerseits und/oder der insulin-ähnliche Effekt, d.h. erhöhter Glukose-Transport in die Zelle - zurückgeführt.

Anamnestische Daten der Drogen und Placebo - Gruppe

Anamnestische Angaben	Anzahl der Patienten	D i a b e t e s		Hochdruck	Hyper- cholesterin- ämie	Marcumar	Alter (über 60 J.)	Angio- bzw. Aortographie
		ja	nein					
Behandlungs- Gruppe								
Actihaemyl- Gruppe	14	2	12	3	4	5	5	9
Placebo- Gruppe	14	5	9	4	4	2	7	9
Gesamt	28	7	21	7	8	7	12	18

Gehstreckenversuche

Datum	Tag	Periode	Gehzeiten (Sek.)	Mittelwert
29.5.	- 2	Vorperiode	80/92/87/75	82,875
30.5.	- 1	Vorperiode	91/73/88/77	
31.5.	0	nach Injektion	176/68/63/143	112,5
2.6.	2	1. Periode	132/95/109/148	122,15
5.6.	5	1. Periode	126/118/126	
8.6.	8	2. Periode	133/114/100	115,7
12.6.	12	3. Periode	136/123/113	149,75
15.6.	15	3. Periode	228/123	
17.6.	17	4. Periode	136/179/173	160,35
19.6.	19	4. Periode	141/167/166	

Befunde des Patienten Aichhammer (siehe Tabelle 3 b, laufende Nummer 7)

Gehsireckenversuche

Datum	Tag	Periode	Gehzeiten (Sek.)	Mittelwert
29.1.68	- 3	Vorperiode	85/85/82	83,85
30.1.	- 2	Vorperiode	84/85/82	
5.2.68	0	vor Injektion	88	88
5.2.68	0	nach Injektion	94/90	92
7.2.	2	1. Periode	102/103	104,75
9.2.	4	1. Periode	105/109	
12.2.	7	2. Periode	115/119	118,75
14.2.	9	2. Periode	118/123	
16.2.	11	3. Periode	128/132	133,25
19.2.	14	3. Periode	135/138	
21.2.	16	4. Periode	134/133	133,5

Befunde des Patienten Obermeier (siehe Tabelle 3 b, laufende Nummer 11)

Gehstreckenversuche

Lfd. Nr.	Mittelwerte der Vorperiode	1. Injektionstag		1. Periode	Mittelwerte		4. Periode
		vor 1. Inj.	nach 1. Inj.		2. Periode	3. Periode	
1	59,17	62,7	84,5	87,17	92,25	115,0	--
2	100,75	--	112,5	114,0	115,5	105,33	113,0
3	30,85	--	40,3	66,5	89,25	85,5	--
4	64,3	95,3	91,0	127,5	94,0	86,25	--
5	20,83	33,0	37,0	60,0	78,5	92,5	106,0
6	17,33	22,0	19,5	31,0	33,0	36,0	47,0
7	121,7	124,0	122,5	136,25	152,75	171,5	177,0
8	110,0	110,5	100,0	112,0	122,75	117,75	118,0
9	--	107,0	110,3	139,0	161,15	168,0	--
10	89,7	98,0	101,77	108,4	122,4	141,0	162,0
11	78,35	72,0	78,0	78,25	79,5	83,25	80,0
12	79,3	75,0	75,0	81,75	86,0	85,75	89,5
13	58,8	60,0	71,5	72,25	77,0	77,25	76,0
14	51,65	54,0	68,0	77,5	92,25	93,0	93,5
-----		76,13	79,92	92,26	99,45	104,15	106,20

Gehstreckenversuche

Lfd. Nr.	Mittelwerte der Vorperiode	1. Injektionstag vor 1. Inj.	1. Injektionstag nach 1. Inj.	Mittelwerte			
				1. Periode	2. Periode	3. Periode	4. Periode
1	64,3	19,0	50,0	80,15	103,0	125,5	109,7
2	97,7	110,0	152,0	149,75	177,75	208,75	184,0
3	100,7	109,0	133,5	163,0	180,0	190,5	153,7
4	96,0	104,0	150,5	176,0	175,25	136,0	148,25
5	54,3	65,3	--	72,75	79,5	74,5	77,75
6	70,75	--	84,0	94,75	108,0	99,25	116,3
7	82,88	--	112,5	122,15	115,7	149,75	160,35
8	55,3	57,0	109,0	244,0	463,0	923,0	1200,0
9	26,85	--	42,125	54,0	75,44	74,75	82,7
10	105,0	98,5	--	147,75	148,25	139,5	153,0
11	83,85	88,0	92,0	104,75	118,75	133,25	133,5
12	68,0	72,0	73,0	81,5	89,0	99,5	112,5
13	61,85	58,0	65,0	85,0	93,75	103,75	112,5
14	71,85	66,0	77,0	86,5	89,25	105,75	121,25
	74,24	75,89	100,22	118,72	144,05	183,13	204,68

Tabelle 4

Medianwerte - Quotienten - Matrix

lfd. Nr.	Drogengruppe			Placebogruppe		
	1. Periode	2. Periode	3. Periode	1. Periode	2. Periode	3. Periode
1	1,25	1,60	1,95	1,47	1,56	1,94
2	1,53	1,82	2,14	1,13	1,11	1,05
3	1,61	1,78	1,89	2,15	2,89	2,77
4	1,83	1,83	1,42	1,98	1,46	1,34
5	1,34	1,46	1,37	2,88	3,77	4,45
6	1,33	1,52	1,40	1,79	1,90	2,08
7	1,47	1,40	1,81	1,12	1,26	1,41
8	4,41	8,37	16,69	1,01	1,12	1,07
9	2,00	2,80	2,78	1,30	1,51	1,57
10	1,41	1,41	1,33	1,21	1,36	1,57
11	1,24	1,42	1,59	1,00	1,02	1,06
12	1,20	1,31	1,46	1,03	1,68	1,03
13	1,37	1,52	1,68	1,23	1,31	1,31
14	1,20	1,24	1,47	1,50	1,78	1,79

Quotienten-

Median: M = 1,39 M = 1,52 M = 1,64 M = 1,27 M = 1,41 M = 1,57

B i l d 1

Verteilung der Gehstrecken im Wahr-
scheinlichkeitsnetz

B i l d 2

Verteilung der Gehstrecken im Wahr-
scheinlichkeitsnetz, getrennt nach
Behandlungsgruppe und Zeit

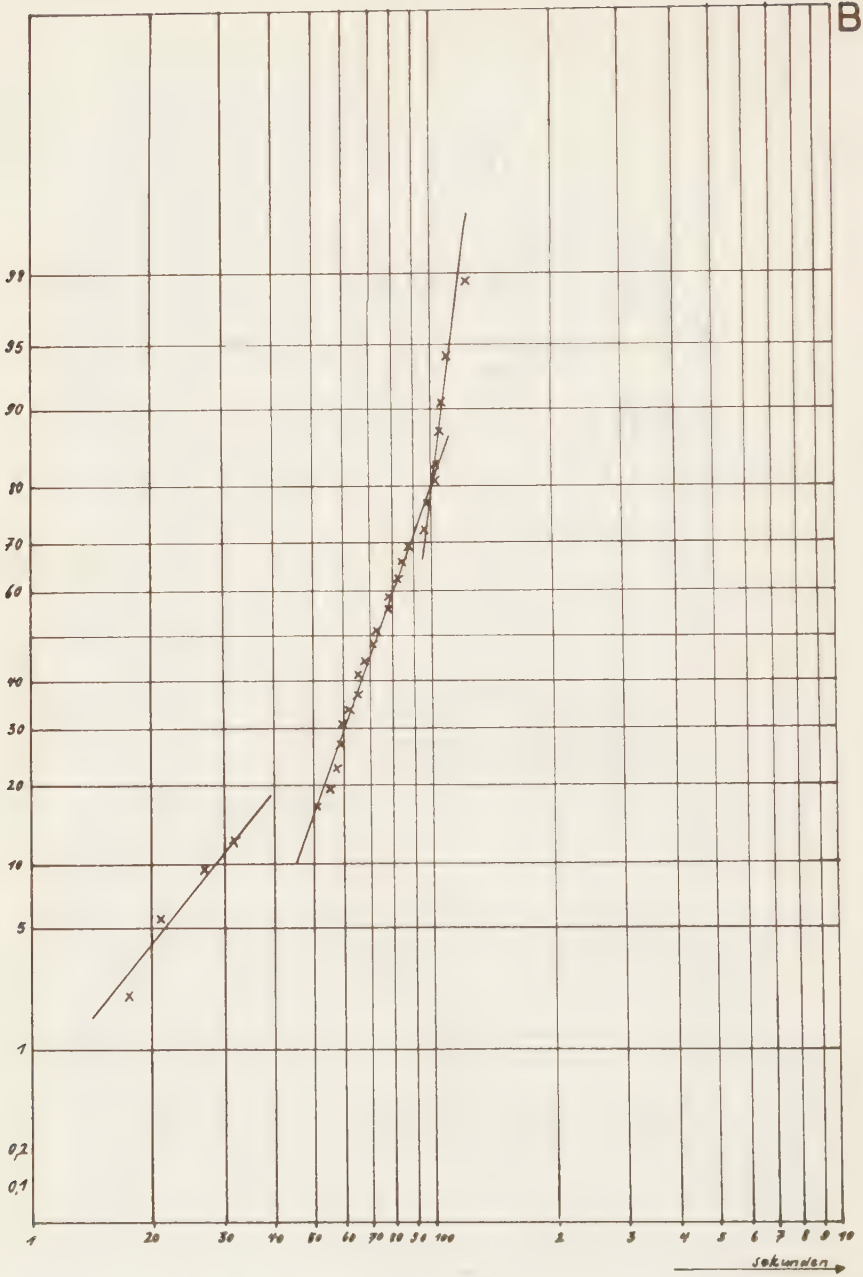
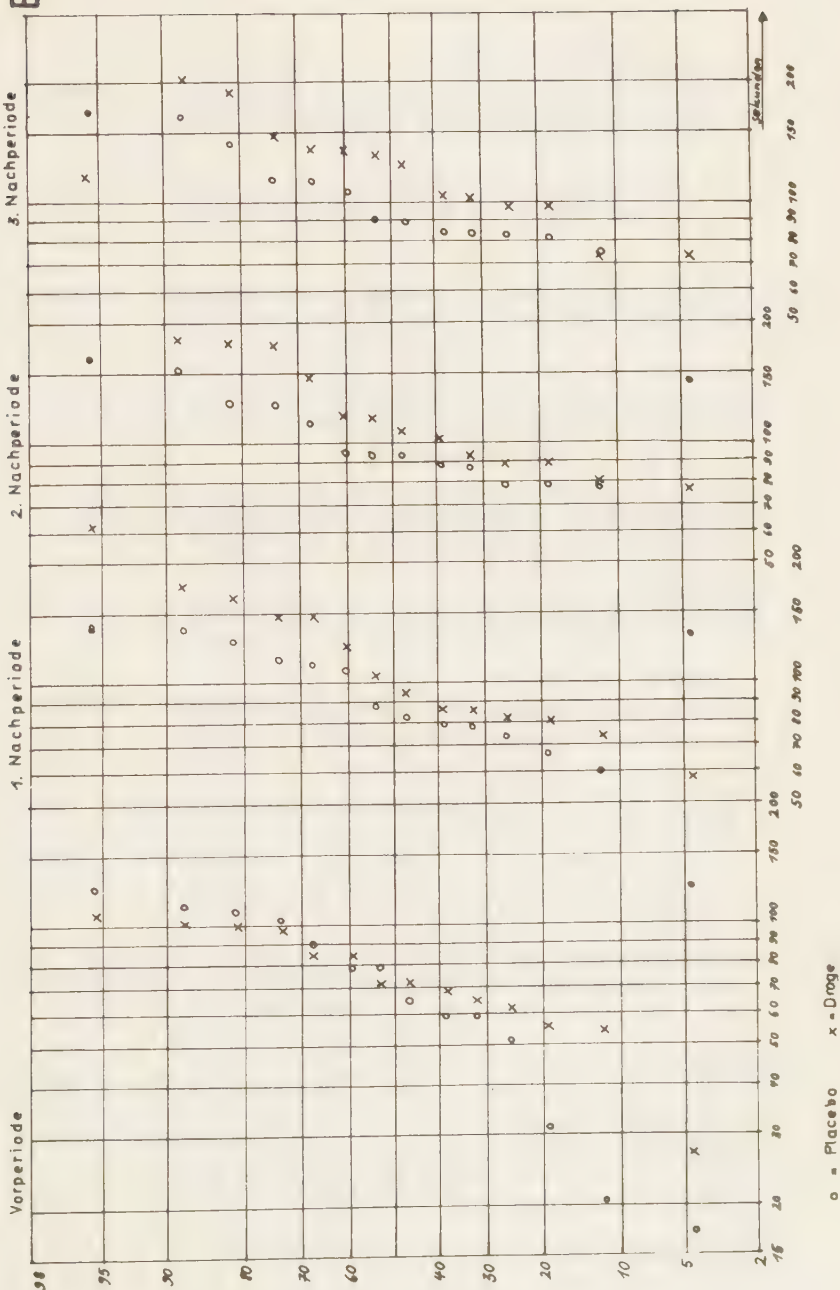


Bild 2

- 28 -



Herrn Professor Dr. W. Seitz und Herrn Professor Dr. H. Heß danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei den Untersuchungen.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. V. Rahlfs danken für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

- v. ALBERT H.: Untersuchungen zur Frage des Sauerstoffmangels in der Knochenmarkkultur - Salzburger Symposion 1964 - Österr. Monatshefte f. Ärztl. Fortbildg. S.57
- ANSCHÜTZ F.: Durchblutungsstörungen als Schmerzursache und ihre Therapie - Monatskurse f. ärztl. Fortbildg. S.512 (1964)
- BACHMANN W., H. FÖRSTER und H. MEHNERT: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung eines eiweißfreien Blutextraktes auf den Glukosestoffwechsel - Arzneim.-Forsch. 18, 1023 (1968)
- BONDY P.K.: Disorders of Carbohydrate Metabolism, Cecil-Loeb Textbook of Medicine S.1305 (1963)
- BROGHAMMER H.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über Wirkungen von Actihaemyl - Münch.med.Wschr. 107, 1007 (1965)
- GABKA J.: Actihaemyl in der Kiefer- und Gesichtschirurgie unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse - Med.Mschr. 21, 175 (1967)
- GASPAROVIC I., POTKONJAK D. und P. STERN: Beitrag zur pharmakologischen Prüfung eines Blutextraktes - De Medicina Tuenda, Nr.2, 1964
- GELLER G.: Die diabetische Angiopathie aus der Sicht des Pathologen - Dtsch.med.Wschr. 92, 1640 (1967)
- HESS H.¹⁾: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen - Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1949
- HESS H.²⁾ und MAY: Symposion der Deutschen Gesellschaft für Angiologie am 2. und 3. November 1967 in Darmstadt unter Leitung von H.M. Hasse
- HESS H.³⁾: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislauforschung - 29.Tag.1963, S.129
- HESS O.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Therapie des Hirnödems - Arzneim.-Forsch. 17, 931 (1967)

- HILD R., Th.BRECHT und H.ZOLG: Das Lactat/Pyruvat-System als Indicator des Ruhestoffwechsels bei arterieller Verschlusskrankheit der Gliedmaßen - Klin.Wschr. 44, 44 (1966)
- HOFFMEISTER H.E. und P. SCHLUNK: Über die Wirkung eines Blut-extraktes auf den Herzmuskel des Hundes - Arzneim.-Forsch. 15, 759 (1965)
- JAEGER K.H., K.LEYBOLD, H.MITTENZWEI, H.J.STAUDINGER und L.v.WALDSTÄTTEN: Die Förderung der Zellatmung durch einen Blutextrakt - Arzneim.-Forsch. 15, 750 (1965)
- KAPPERT A.: Erfahrungen mit der intraarteriellen Solcoseryl-Therapie bei peripheren Durchblutungsstörungen - Med.Welt 16, 752 (1965)
- LIENERT G.A.: Über Anwendung von Variablen-Transformationen in der Psychologie - Biochem.Z. 145-181 (1962)
- LOOSE: Symposium der Deutschen Gesellschaft für Angiologie am 2. und 3. November 1967 in Darmstadt unter Leitung von H.M. Hasse
- LUCZAK S.: Neue Behandlungsmöglichkeiten der trophischen Störungen bei arteriellen Angiopathien - Med.Welt 15, 1335 (1964)
- MEYTHALER F.: Therapie mit Blutextrakten - Therapiewoche 15, 57 (1965)
- MITTENZWEI H.: On Methods of Standardization of the Stimulating Effect of Organ Extract on Cellular Respiration and Metabolism - Internat.Symp.on Drugs of Animal Origin 91 (1967). Ferro Edizioni, Milano
- MOHNIKE G., H.G.LIPPMANN, I.DIECKMANN und H.HOMMEL: Zur Wirkung eines Extraktes aus Kälberblut im Stoffwechsel der Glucose - Arzneim.-Forsch. 18, 1021 (1968)
- PARADE D., G.BIRO, H.KETTL, M.MITZUNO, H.MITTENZWEI u.K.F.WEINGES: Untersuchungen über die insulinähnliche Wirkung eines niedermolekularen Blutextraktes auf den Glucose-Stoffwechsel des isolierten Fettgewebes der Ratte in vitro - Arzneim.Forsch. 18, 1019 (1968)

- PICHOTKA J., JAEGER K.H., J.PAPE und E.SCHEITHAUER: Wirkung eines Blutextraktes auf den Stoffwechsel einfacher Systeme (Leberhomogenat, Kartoffelgewebe) - Arzneim.-Forsch. 15, 754 (1965)
- QUADBECK G., CLAVER B. und MINET G.: Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte - Arzneim.-Forsch. 14, 563 (1964)
- RANDERATH E. und P.B. DIEZEL: Vergleichende histochemische Untersuchungen der Arteriosklerose bei Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus - Dtsch.Arch.Klin.Med. Band 205, S.523 (1958/59)
- REICHEL H. : Die physiologischen Grundlagen der peripheren Durchblutungsstörungen - Med.Welt 16, 2082 (1965)
- REICHEL H. : Tierexperimentelle Erfahrungen mit Blutextrakten - Therapiewoche 15, 55 (1965)
- REICHEL H., Chr.WEISS und H.P.LEICHTWEISS: Die Wirkung eines Blutextraktes auf die Sauerstoffaufnahme isolierter künstlich perfundierter Nieren und Skelettmuskeln der Ratte - Arzneim.-Forsch. 15, 756 (1965)
- REICHEL H. und T.WEINBERGER: Probleme der intraarteriellen Injektionsbehandlung bei peripheren Durchblutungsstörungen - Symposium Hamburg und Itzehoe, 15. u. 16.Okt.1965 - Med.Welt 18, 2151 (1967)
- REIN H. und M.SCHNEIDER: Physiologie des Menschen, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.41, 126, 128ff, 131, 160, 474-84 (1960)
- SCHÄFER G. und W.LAMPRECHT: Zur Wirkung von Blutextrakten auf die Mitochondrienatmung und die oxydative Phosphorylierung - Arzneim.-Forsch. 15, 757 (1965)
- SCHIRREN C., K.DIETRICH und F.BIEL: Die Therapie peripherer Durchblutungsstörungen (Angioorganopathien) mit einem Blutextrakt - D.Hautarzt 18, 260 (1967)
- SCHLIERF: Symposium der Deutschen Gesellschaft für Angiologie am 2. und 3. November in Darmstadt, unter Leitung von H.M.Hasse

- SCHNELLEN B.: Über die Behandlung schlecht heilender Ulzera mit Actihaemyl - Med.Welt 19, 198 (1968)
- SCHOOP W.: Differentialtherapie der arteriellen Verschlußkrankheiten an den Gliedmaßen - Symposion München 19. und 20.11.1964, Seite 23
- STERN P.: siehe unter GASPAROVIC
- SYMPOSION der Deutschen Gesellschaft für Angiologie am 2. und 3.11.1967 in Darmstadt, unter Leitung von H.M.Hasse
- TEUSEN u.Mitarb.: Untersuchungen zur Kreislaufwirkung des Insulins - Angiologica, Vol.3, Nr.3 (1966) S.177
- von der WAERDEN B.L. und E.NIEVERGELT: Tafeln zum Vergleich von zwei Stichproben mittels x-Test und Zeichentest, Berlin 1956
- WICKINGEN H.: Über die Wirkung eines Blutextraktes auf die Wundheilung - Wien.med.Wschr. 110, 90 (1960)
- WINER B.J.: Statistical principles in experimental design, New York 1962, S.579

L e b e n s l a u f

Am 11. Juni 1925 wurde ich als Tochter des Schlossermeisters Wilhelm Kitzinger und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Rosen, in Düsseldorf geboren.

Nach 4jährigem Volksschulbesuch und 5jährigem Besuch eines Lyzeums in Düsseldorf Absolvierung eines Haushaltjahres und Krankenpflegeausbildung mit Abschluß durch das Krankenpflegeexamen im März 1945 in Wien. Bis zu meiner Eheschließung mit dem Ingenieur Helmut Schürmann in Düsseldorf Tätigkeit als Sekretärin. Im Oktober 1960 Abendabitur in Heidelberg, im April 1963 Physikum in Heidelberg. Seit Oktober 1964 lebe ich in München, wo ich auch im Juni 1966 das Medizinische Staatsexamen ablegte.



